

**REMEDY FOR PNEUMOCYSTOSIS.CARINII PNEUMONIA**

Patent Number: JP3240727  
Publication date: 1991-10-28  
Inventor(s): MATSUMOTO YOSHITSUGU  
Applicant(s): TOYO JOZO CO LTD  
Requested Patent: ☐ JP3240727  
Application Number: JP19900034470 19900215  
Priority Number(s):  
IPC Classification: A61K31/41  
EC Classification:  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

**PURPOSE:**To obtain the subject remedy, containing a specific compound such as aculeacins and capable of exhibiting more effective treating effects than those of the well-known drug with hardly any side effects.  
**CONSTITUTION:**A remedy containing a compound expressed by the formula (R1 is H or OH; R2 is 14-18C saturated or unsaturated fatty acid residue) as an active ingredient. Aculeacin Aalpha (R1 is OH; R2 is myristic acid residue), aculeacin Agamma (R1 is OH; R2 is palmitic acid residue), aculeacin Dalpha (R1 is H; R2 is myristic acid residue), echinocandin B (R1 is OH; R2 is linoleic acid residue), echinocandin C (R1 is H; R2 is stearic acid residue), etc., are cited as the compound expressed by the formula. The dose of the compound expressed by the formula is within the range of 10mg to 2g for an adult per day.

---

Data supplied from the esp@cenet database - l2

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-240727

⑮ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)10月28日

A 61 K 31/41

ACD

7475-4C

AEB

7475-4C

// C 07 D 487/14

7019-4C

C 12 P 17/18

B

8931-4B

(C 12 P 17/18

C 12 R 1:725)

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑭ 発明の名称 ニューモシスチス・カリニ肺炎治療剤

⑯ 特 願 平2-34470

⑰ 出 願 平2(1990)2月15日

⑱ 発 明 者 松 本 芳 嗣 京都府京都市北区大宮東脇台町16番地

⑲ 出 願 人 東洋醸造株式会社 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1

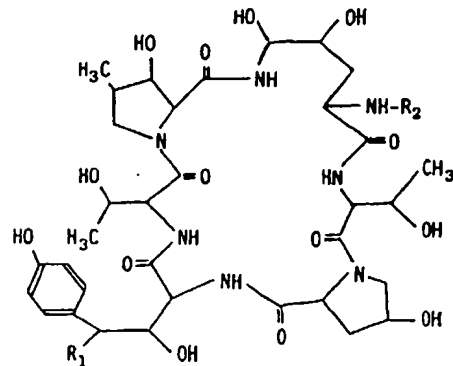
#### 明 細 書

##### 1. 発明の名称

ニューモシスチス・カリニ肺炎治療剤

##### 2. 特許請求の範囲

###### 1) 一般式



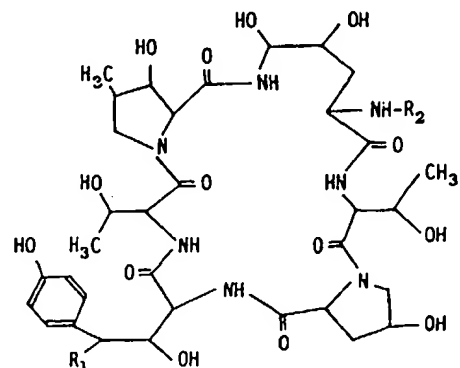
(式中、R<sub>1</sub> は水素原子または水酸基を示し、  
R<sub>2</sub> は炭素数14～18個の飽和または不飽和脂  
肪酸残基を示す)で表される物質を有効成分とし  
て含有することを特徴とするニューモシスチス・  
カリニ肺炎に対する予防または治療剤。

2) R<sub>1</sub> が水酸基、R<sub>2</sub> がミリスチン酸残基を  
示す物質、R<sub>1</sub> が水素原子、R<sub>2</sub> がミリスチン酸  
残基を示す物質、R<sub>1</sub> が水酸基、R<sub>2</sub> がパルミチ  
ン酸残基を示す物質またはR<sub>1</sub> が水素原子、R<sub>2</sub>  
がパルミチン酸残基を示す物質である請求項第1  
項記載のニューモシスチス・カリニ肺炎に対する  
予防または治療剤。

##### 3. 発明の詳細な説明

###### <産業上の利用分野>

本発明は、一般式



(式中、 $R_1$  は水素原子または水酸基を示し、 $R_2$  は炭素数14～18個の飽和または不飽和脂肪酸残基を示す)で表される物質を有効成分とするニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防または治療剤に関する。

#### <従来の技術>

ニューモシスチス・カリニ(Pneumocystis carinii)は分類学上の位置に議論のあるものの、原虫の一種であるとされており、現在までに1属1種が知られている。

このものが肺炎の病原体となり得ることが知られており、先天性免疫不全または栄養不良による低免疫力乳幼児、急性リンパ球性または骨髄性白血病などの小児疾患、高齢層の自己免疫疾患、肺癌を主とする悪性腫瘍の場合、また特に抗腫瘍剤、ステロイド、免疫抑制剤を多量に使用した場合、またはAIDS、トキソプラズマ、サイトメガロウィルス、放線菌、真菌類などの感染症と合併すると、ニューモシスチス・カリニ肺炎を発生し、呼吸不全によって死亡することが多い。

用を有することが知られており(特公昭59-20350～3号公報)、これらのアクレアシン類と化学構造上極めて類似する類縁物質として抗糸状菌抗生物質エキノキャンディンBおよびCも知られている(Tetrahedron Letters, 4147-4150(1976)、Holliv, Chim. Acta, 62(4), 1252-1267(1979))が、これらの物質がニューモシスチス・カリニ肺炎の治療剤として使用できることについては何ら報告されていない。

#### <発明が解決しようとする問題点>

上述の如く、ニューモシスチス・カリニ肺炎の治療には特殊な薬剤を用いる必要があり、その有効性が報告されているが、その使用が限定されている。

従って、副作用が少なく、より有効な治療効果を示すニューモシスチス・カリニ肺炎治療剤の出現が望まれている。

#### <問題点を解決するための手段>

かかる実情において、本発明者は、ニューモシ

現在、ニューモシスチス・カリニ肺炎に対する有効性が報告されている薬剤としては、抗菌剤であるスルファメトキサゾールとトリメトプリムとの配合剤(ST合剤)および抗原虫薬であるペンタミジンが報告されているが、サルファ剤はAIDS患者に対して毒性が強く、またペンタミジンはそれ自体毒性が強いため、それらの使用が制約され、それに伴い治療効果も制限されている。

ニューモシスチス・カリニの確認方法として、嚢子をアニリン・ブルーまたはゴモリ(Gomori's)メテナミン銀で染色する方法などが知られている(Workshop on Pneumocystis carinii, 21S, 1988)。

アクレアシンA $\alpha$ 、アクレアシンA $\gamma$ 、アクレアシンD $\alpha$ 、アクレアシンD $\gamma$ などの抗生物質アクレアシン類はアスペルギルス・アクレアタスM4845により生産され、キャンジダ・アルビカンスなどの酵母類の増殖を阻止し、皮膚糸状菌や植物病原糸状菌などの糸状菌に対して増殖抑制作

スチス・カリニ肺炎治療剤としてより有効な治療効果を示す物質について種々検索した結果、全く意外にも抗生物質アクレアシンA $\alpha$ 、A $\gamma$ 、D $\alpha$ やD $\gamma$ などの前記一般式で表される物質が、実験的ラットのニューモシスチス・カリニ肺炎モデルにおいて有効な予防および治療効果を示すことを見出し、本発明を完成したものである。

即ち、本発明は、前記一般式(式中、 $R_1$  は水素原子または水酸基を示し、 $R_2$  は炭素数14～18個の飽和または不飽和脂肪酸残基を示す)で表される物質を有効成分として含有することを特徴とするニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防または治療剤である。

上記の有効成分としては、前記一般式で表される物質であり、例えば公知の抗生物質アクレアシン類、エキノキャンジン類が挙げられる。

アクレアシン類の例としては、アクレアシンA $\alpha$ ( $R_1$  = OH、 $R_2$  = ミリスチン酸残基:C14)、アクレアシンA $\gamma$ ( $R_1$  = OH、 $R_2$  = パルミチン酸残基:C16)、アクレアシンD $\alpha$ ( $R_1$

$\text{R}_1 = \text{H}$ 、 $\text{R}_2 = \text{ミリスチン酸残基} : \text{C14}$ ）、アクレアシンD $\gamma$  ( $\text{R}_1 = \text{H}$ 、 $\text{R}_2 = \text{パルミチン酸残基} : \text{C16}$ ) が上げられ、それらの製造法については特公昭59-20350、同59-20351、同59-20352、同59-20353号公報などに記載されている。

エキノキサンジン類の例としては、エキノキサンジンB ( $\text{R}_1 = \text{OH}$ 、 $\text{R}_2 = \text{リノール酸残基} : \text{C18:2}$ )、エキノキサンジンC ( $\text{R}_1 = \text{H}$ 、 $\text{R}_2 = \text{ステアリン酸残基} : \text{C18}$ ) が挙げられ、それらの製造法については、Tetrahedron Letters, 4147-4150 (1976)、Helv. Chim. Acta, 62 (4), 1252-1267 (1979) に記載されている。

本発明の有効成分は、公知の賦形剤、結合剤、溶解剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、その他適当な添加剤と共に公知の製剤技術に従って種々の剤形、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、噴霧剤など

の剤形とすることができる。

また、公知の安定剤、溶解補助剤、緩衝剤、等張化剤、乳化剤、無痛化剤、その他適当な添加剤と共に公知の注射剤調製技術に従って注射剤とすることができる。

さらにまた、公知の坐剤基剤、その他適当な添加剤と共に公知の坐剤調製技術に従って坐剤とすることができる。

本有効成分は水に難溶性であるので、注射剤とする場合には、例えば、注射用蒸留水にデオキシコール酸ナトリウム、その他の医薬用に使用可能な界面活性剤、低級アルコールなどの公知の溶解補助剤（場合により公知の安定剤、緩衝剤、pH調節剤などを適宜含有させてもよい）を溶解し、その溶液に本有効成分、マンニトール、グルコースなどの等張化剤、その他適当な添加剤を溶解した後、除菌フィルターに通して無菌化したものをバイアル罐に分注し、凍結乾燥することにより調製される。用時、注射用蒸留水等で溶解して注射剤とすればよい。

本有効成分は、経口投与にあるいは非経口投与のいずれの投与形態でもよいが、非経口投与する場合には、静脈注射による投与あるいは坐剤による直腸投与が好ましい。

本有効成分の投与量は、一般的には、成人1日当たり10mg～2g程度であり、患者の症状、体重、投与経路などの相違に応じて適宜増減すればよい。

本有効成分のマウスに対する急性毒性 ( $\text{LD}_{50}$ , mg/kg) について、デオキシコール酸ナトリウムを溶解補助剤として調製した有効成分水溶液を使用して、その  $\text{LD}_{50}$  を求めた。その結果は第1表の通りである。

第1表  $\text{LD}_{50}$  (mg/kg)

有効成分	投与経路	$\text{LD}_{50}$
アクレアシンA $\alpha$	静脈内	350
"	筋肉内	600
アクレアシンA $\gamma$	静脈内	350

アクレアシンA $\gamma$	筋肉内	600
アクレアシンD $\alpha$	筋肉内	>1000
アクレアシンD $\gamma$	筋肉内	>1000

#### < 発明の効果 >

次に、抗ニューモシスチス・カリニ作用について述べる。

Sprague-Dawley (SD) ラット (1群3匹) にブレドニゾロン (1匹当たり5mg) を週2回づつ皮下投与し、テトラサイクリン (1000mg/l) を飲料水中に投与した。このような状態で5日間飼育するとニューモシスチス・カリニ肺炎を自然発症させることができる。

上記の状態で本有効成分を投与しない未投与群とブレドニゾロン投与と同時に本有効成分を1匹当たり10mg/kgの割合で週2回づつ腹腔内に投与した群とを飼育した。

両投与群について上記条件下に5日間飼育した後に屠殺し、剖検後、肺についてホルマリン固定後、組織切片を作製し、墨子藍を染色するゴモ

リ・メテナミン銀染色手段により染色されるニューモシスチス・カリニ肺炎に特徴的な嚢子を、1000倍の顕微鏡下100視野当りの嚢子数を計測した。嚢子数の減少で有効性を判定した。その結果は第2表の通りである。

第2表

ラット No	投与薬物 投与量 (mg/kg)	嚢子数
1	対照群 (未投与群)	1878
2	"	5547
3	"	1497
4	アクレアシンAr 10	578
5	"	446
6	"	503
7	アクレアシンDr 10	150
8	"	33
9	"	0

1	対照群 (未投与群)	1878
2	"	5547
3	"	1497
10	アクレアシンAr 50	0
11	"	130
12	"	0

上記の結果から、ブレドニゾロン投与開始後、2週間後からアクレアシンAr 50 mg/kgを週2回づつ投与した結果、55日後では嚢子数平均43個であり、対照群 (未投与群) (嚢子数平均2947個) と比し明らかな減少を認めた。

尚、本有効成分投与群の肺は肉眼的にはいずれも明らかな異常を認めず、対照群に比し明らかに良好な状態を示した。同様にアクレアシンAα、Dα、Drについても同様の結果が得られた。

また、上記の飼育条件下に本有効成分の未投与群と1匹当り2.5 mg/kgの割合で週2回づつ腹腔内に投与した群を飼育した結果、2.5 mg/kg投与群においては未投与群に比し著しい

上記の結果から、アクレアシンAr 10 mg/kgを週2回づつ投与した結果、55日後では嚢子数平均509個であり、対照群 (未投与群) (嚢子数平均2947個) と比し明らかな減少を認めた。

また、アクレアシンDr 10 mg/kgを週2回づつ投与した結果でも、55日後では嚢子数平均61個であり、対照群 (嚢子数平均2947個) と比し、明らかな減少を認めた。

上記の試験において、ブレドニゾロン投与開始後、2週間後から本有効成分を1匹当り50 mg/kgの割合で週2回づつ腹腔内に投与した群を同時に飼育した。55日後に屠殺し、上記と同様の方法で嚢子数を計測し、嚢子数の減少で有効性を判定した。その結果は第3表の通りである。

第3表

ラット No	投与薬物 投与量 (mg/kg)	嚢子数

延命効果が認められた。

以上の通り、本有効成分はニューモシスチス・カリニの嚢子の増殖を抑制することから、ニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防または治療剤として有用である。

#### <実施例>

次に、本有効成分の製剤例を挙げるが、これにより本発明を限定するものではない。

#### 実施例 1

##### 注射用製剤

デオキシコール酸ナトリウム25gを注射用蒸留水5ℓに溶解し、これにアクレアシンAr 100gおよびマンニトール100gを溶解した後に除菌フィルターに通して除菌した。この溶液をバイアル壺に5mlづつ分注し、これらを凍結乾燥して注射用製剤を得た。

用時、注射用添付液に溶解して投与する。

#### 実施例 2

##### 注射用製剤

実施例1において、アクレアシンArの代わり

にアクレアシンD $\gamma$ を用いて注射用製剤を得た。

実施例 3

注射用製剤

実施例1において、アクレアシンA $\gamma$ の代わりにアクレアシンA $\alpha$ を用いて注射用製剤を得た。

実施例 4

注射用製剤

実施例1において、アクレアシンA $\gamma$ の代わりにアクレアシンD $\alpha$ を用いて注射用製剤を得た。

特許出願人

東洋隆造株式会社

代表者 高田 哲男